



Klinik Araştırmalarda Tasarım

Dr Ayşe Gelal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Ab Dalı
Klinik Farmakoloji Bilim Dalı
17 Mart 2016, İzmir

Sunum hedefleri

- ✓ Klinik araştırma tanımı
- ✓ Sağlıkta araştırma türleri
- ✓ Klinik araştırma tasarımında temel öğeler
- ✓ Klinik araştırmalarda faz alışmaları

Klinik araştırma

Sağlık ile ilişkili bir **girişim** uygulayarak, bu girişimin **sağlık üzerine etkilerinin** araştırıldığı, **insanlar** **üzerinde** yürütölen, **prospektif** **çalışmalardır.**

WHO:

any research study that **prospectively** assigns **human** participants or groups of humans to one or more **health-related interventions** to **evaluate the effects on health outcomes.**

Clinical trials may also be referred to as **interventional trials.**

Girişim / Müdahale

- ilaçlar ile
- biyolojik ürünler ile
- bitkisel ürünler ile
- tıbbi/dental cihazlar ile
- cerrahi yöntem ile
- diyet ile
- eğitim ile
-

Girişim +

Girişim -

Sağlık araştırmaları

Girişimsel/deneysel
çalışmalar

Gözlemsel
çalışmalar

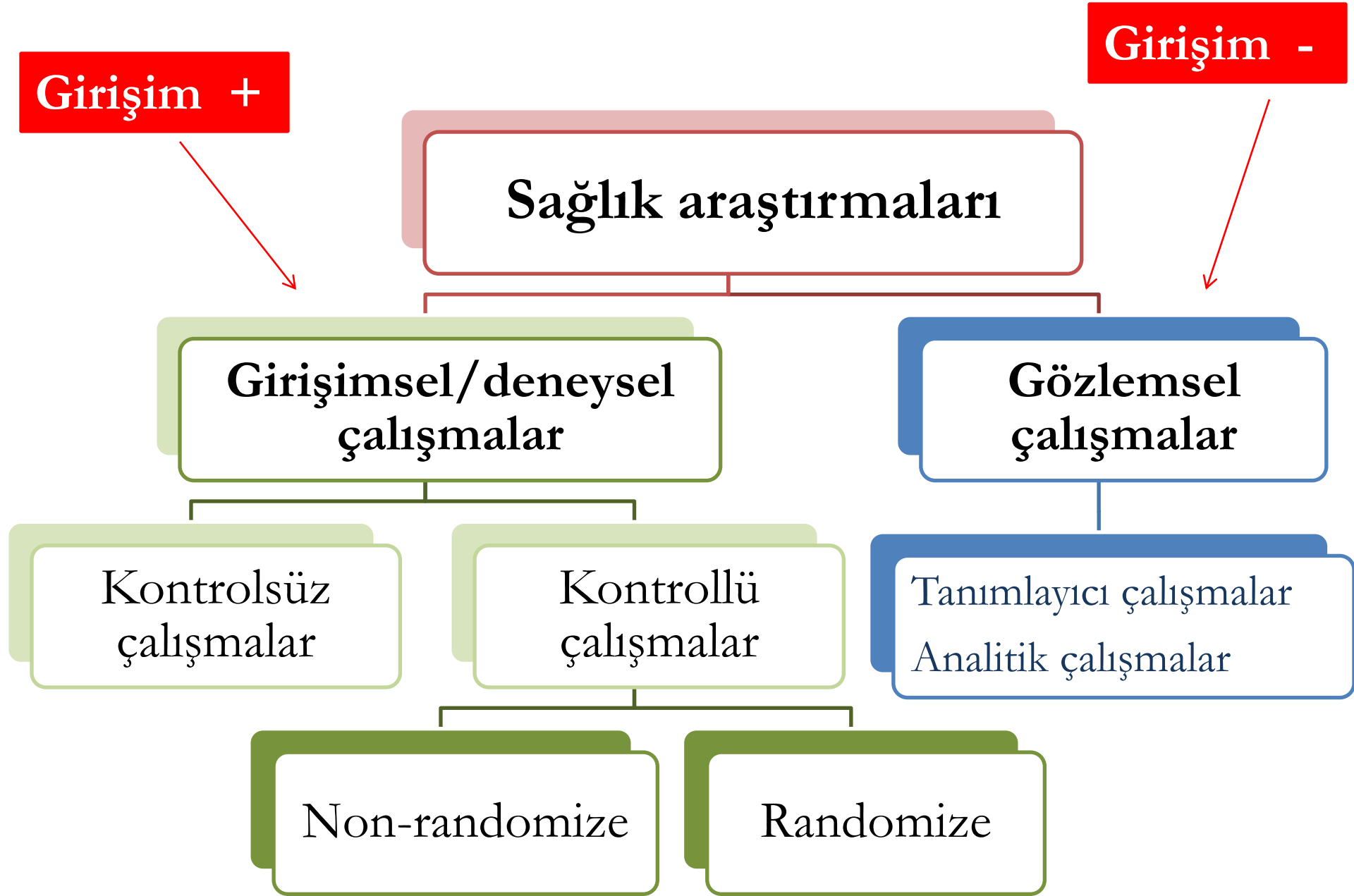
Kontrolsüz
çalışmalar

Kontrollü
çalışmalar

Tanımlayıcı çalışmalar
Analitik çalışmalar

Non-randomize

Randomize



Girişimsel çalışmaların tasarımında temel öğeler

Taraf tutma/yanlılık (BIAS) önlenir

Girişimsel çalışmaların tasarımında temel öğeler

DAHİL ETME/ HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

Yaş, cinsiyet, hastalığın tipi/derecesi, tedavi öyküsü,
diğer tıbbi durumların varlığı/yokluğu,....

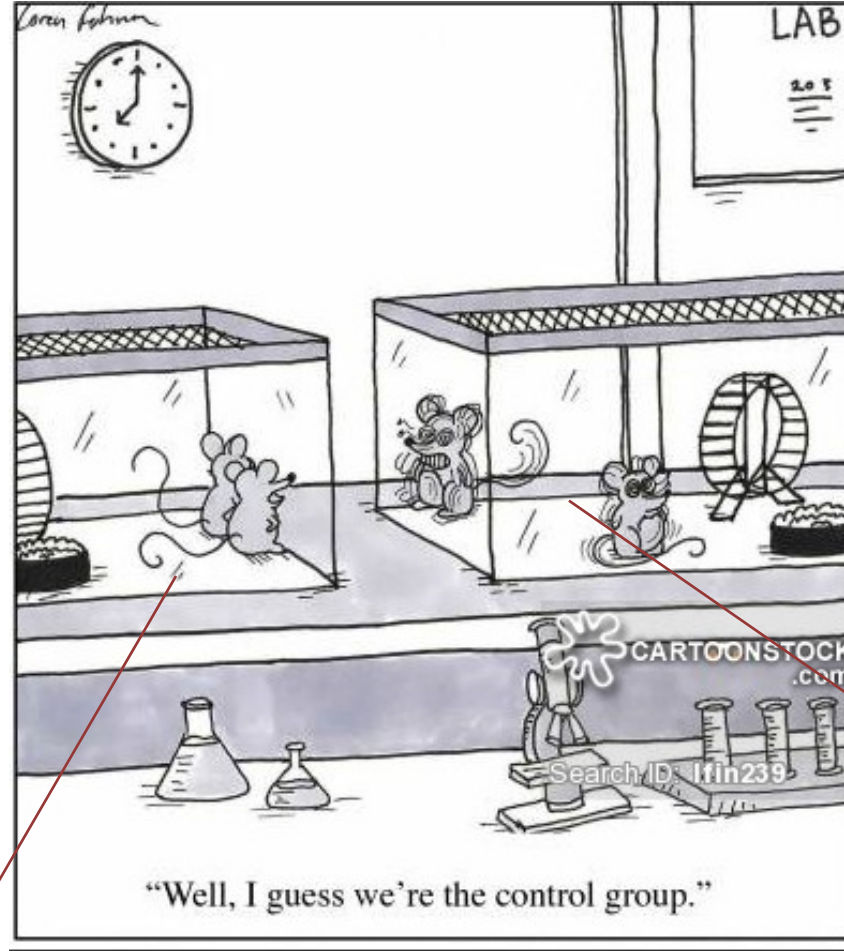
DAHİL ETME/ HARIÇ TUTMA KRİTERLERİNİN uygulanması ile

- klinikte kullanılması planlanan hedef hastalara benzer özellikte gönüllülerin çalışmaya alınması sağlanır,
- güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçların elde edilmesi sağlanır,
- gönüllülerin zarar görme olasılığının minimuma indirilmesi sağlanır,
- etkilenebilir öznelerin istismarına karşı bir güvencedir.

Girişimsel çalışmaların tasarımında temel ögeler

KONTROL GRUBU

Kontrollü çalışma:



KONTROL Grubu

**Yeni Tedavi
Grubu**

KONTROL Grubu



- ✓ standart tedavi
- ✓ plasebo
- ✓ tedavisiz bırakma
- ✓ farklı doz (doz-etkililik çalışması)
- ✓ dış kontrol (tarihi kontrol)



ETİK sorun????????

Helsinki Bildirgesi, 2013

Plasebo Kullanımı

33. Yeni bir girişimin; yararları, riskleri, sakınca ve etkililiği, aşağıdaki durumlar dışında, kullanılmakta olan kanıtlanmış en iyi girişim(ler)le karşılaştırılarak denenmelidir:

Kanıtlanmış bir tedavinin bulunmadığı durumlarda

veya,

Bilimsel açıdan gerekli ise

güvenliliğini saptamak için gerekli olduğuna dair reddedilemez ve bilimsel açıdan sağlam yöntemsel gerekçeler bulunduğu,

ve kanıtlanmış en iyi yöntemden daha az etkili girişim uygulanacak veya plasebo verilecek veya hiçbir girişimde bulunulmayacak hastaların, kanıtlanmış en iyi

Ek bir ciddi ya da geri-dönüşsüz zarara neden olmayacak ise

Neden plasebo???

- 1.İlaç almış olmanın psikolojik etkisi ile hastalığın belirtilerinde oluşabilecek düzelmelerin denenen ilacın gerçek etkisindeki payını ortaya koymak için
- 2.Advers etkilerin anlaşılması (ilaçtan mı?, hastalığın doğal seyri mi?)
- 3.Randomizasyon ve tedavi körlemesine olanak sağlaması
- 4.Yeni ilacın klinik etkililiğinin daha belirgin ve daha az özneyle ortaya konulmasına olanak sağlaması

Girişimsel çalışmaların tasarımında temel öğeler

RANDOMİZASYON

TEDAVİ SIRASI



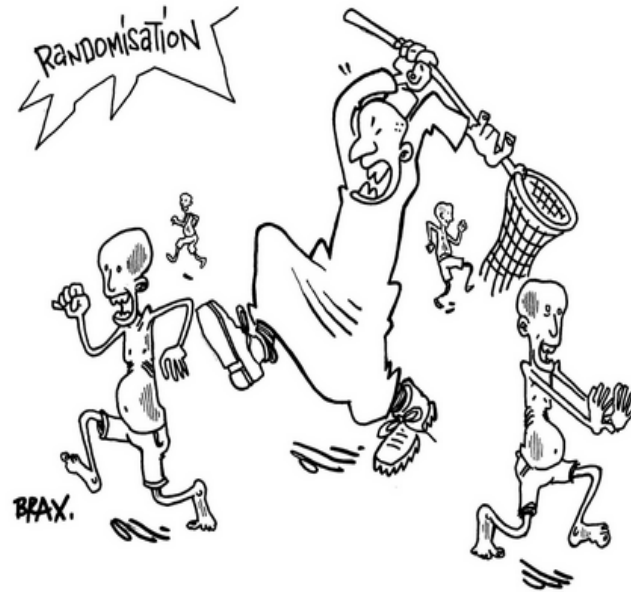
Randomizasyon

KONTROL Grubu

TEDAVİ Grubu

Randomizasyon (Rastgelleme)

Hastaların tedavi gruplarına seçilmesinde bilinçli ya da bilinçsiz olarak yapılan yönlendirmeleri engeller.



Randomizasyon (Rastgelleme)



Basit randomizasyon

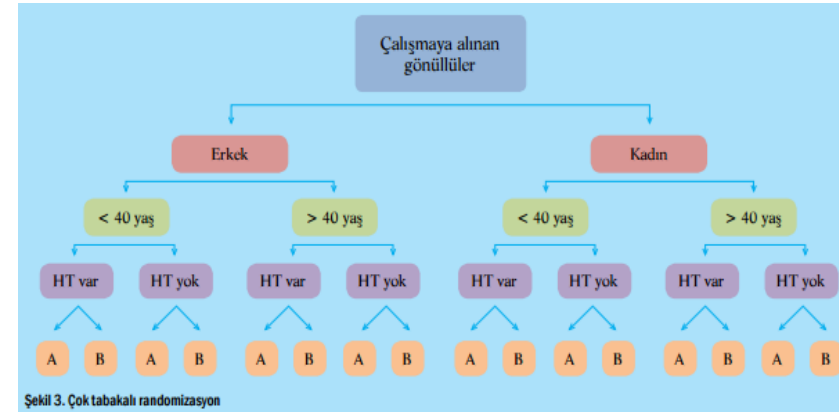
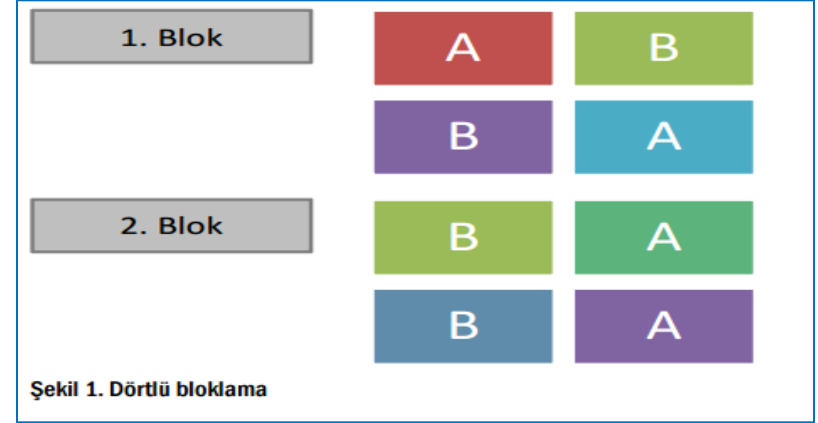
1. Yazı-tura, zar
2. Randomizasyon listeleri
3. Kart ile randomizasyon
4. Telefon ile randomizasyon
5.

Randomizasyon (Rastgelleme)

Kısıtlanmış randomizasyon

Bloklama her bloğa baştan belirlenmiş (ve genellikle eşit) sayıda hasta olacak şekilde hastaların randomize edilmesidir.

Tabakalama (stratifikasyon) çalışma sonuçlarını etkileyebilecek hasta özelliklerinin gruplara eşit dağılmasını sağlayan bir yaklaşımdır.



Girişimsel çalışmaların tasarımında temel öğeler

RANDOMİZASYON

TEDAVİ SIRASI

Deneyssel/müdahaleli/girişimsel araştırmalarda tedavi sırası

A. Paralel tasarım

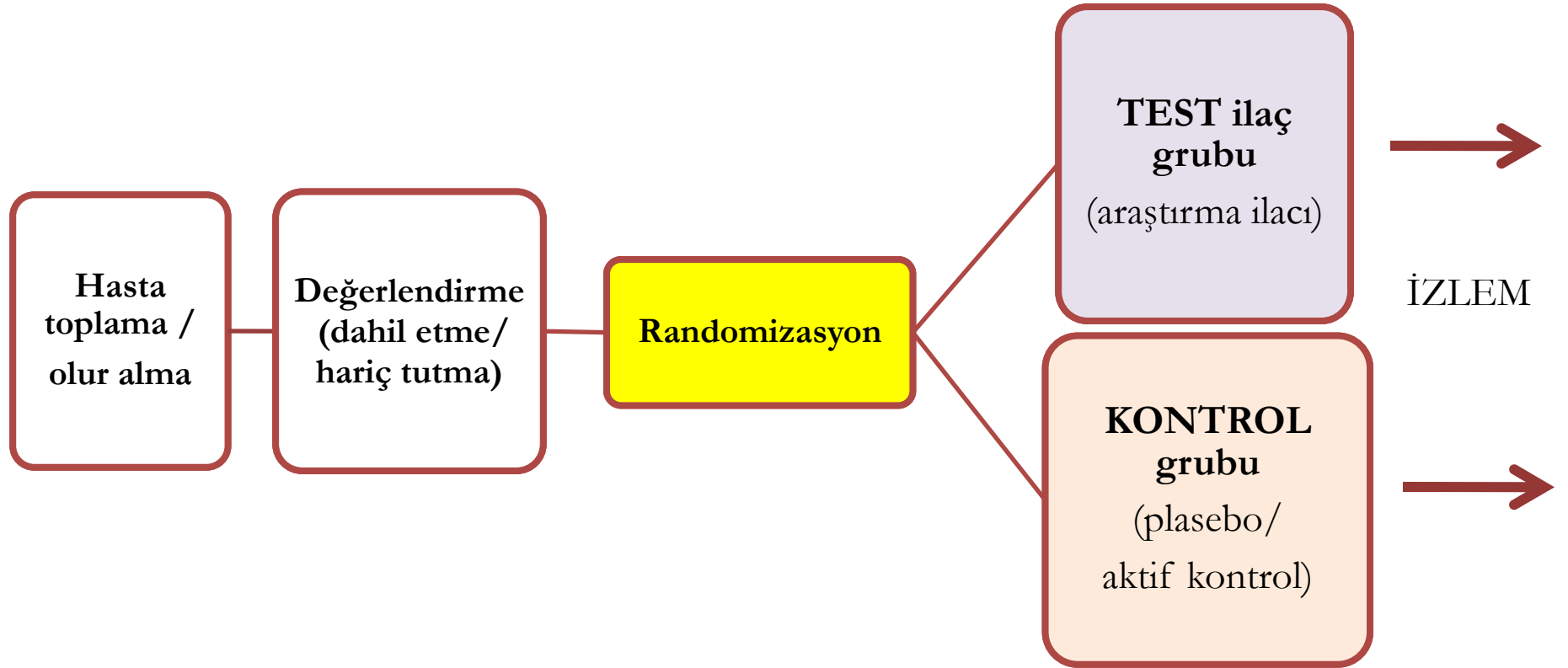
B. Çapraz geçişli tasarım

C. Faktoriyel tasarım

ICH E9

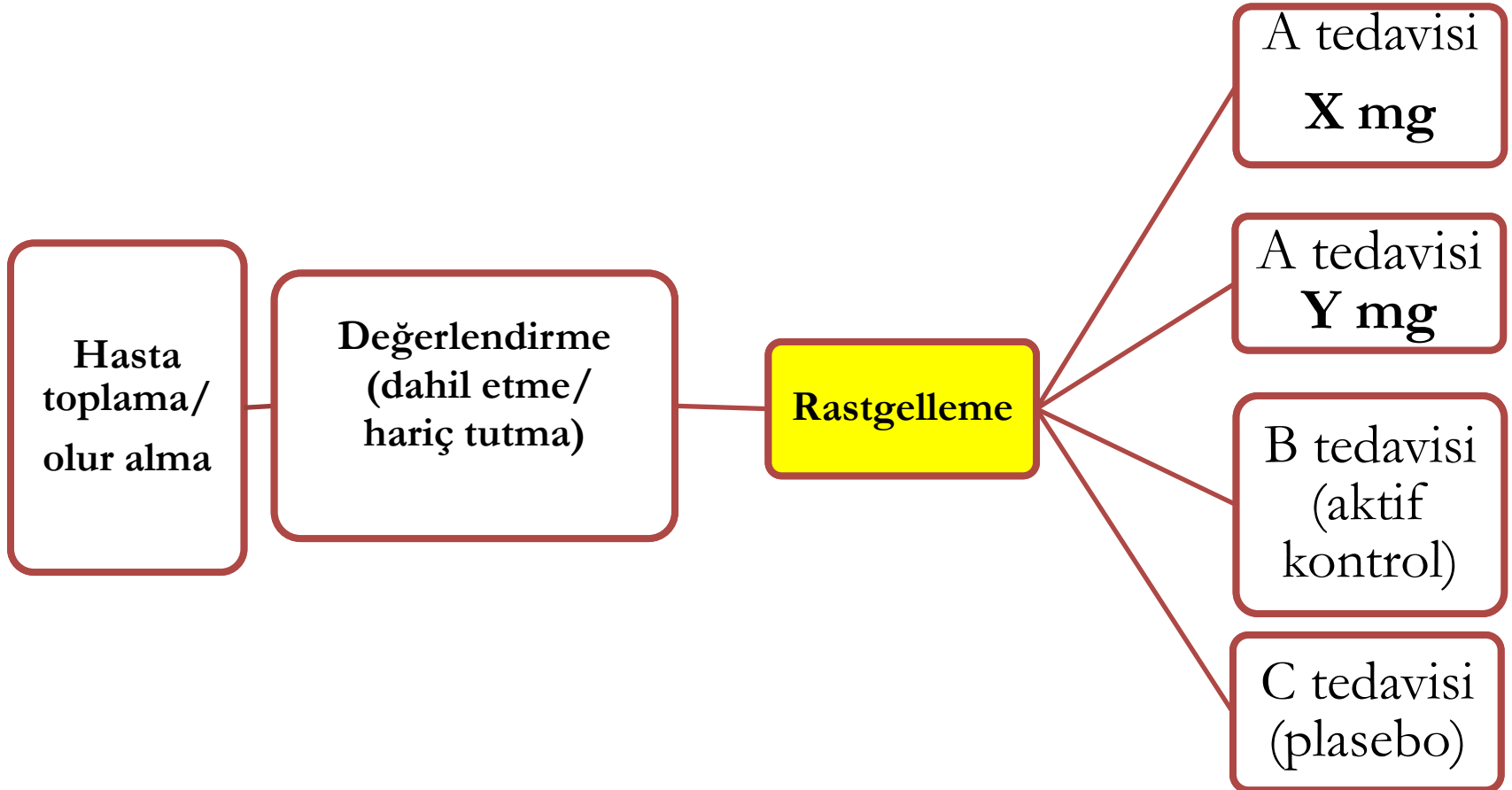
Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

A. Paralel tasarım



Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

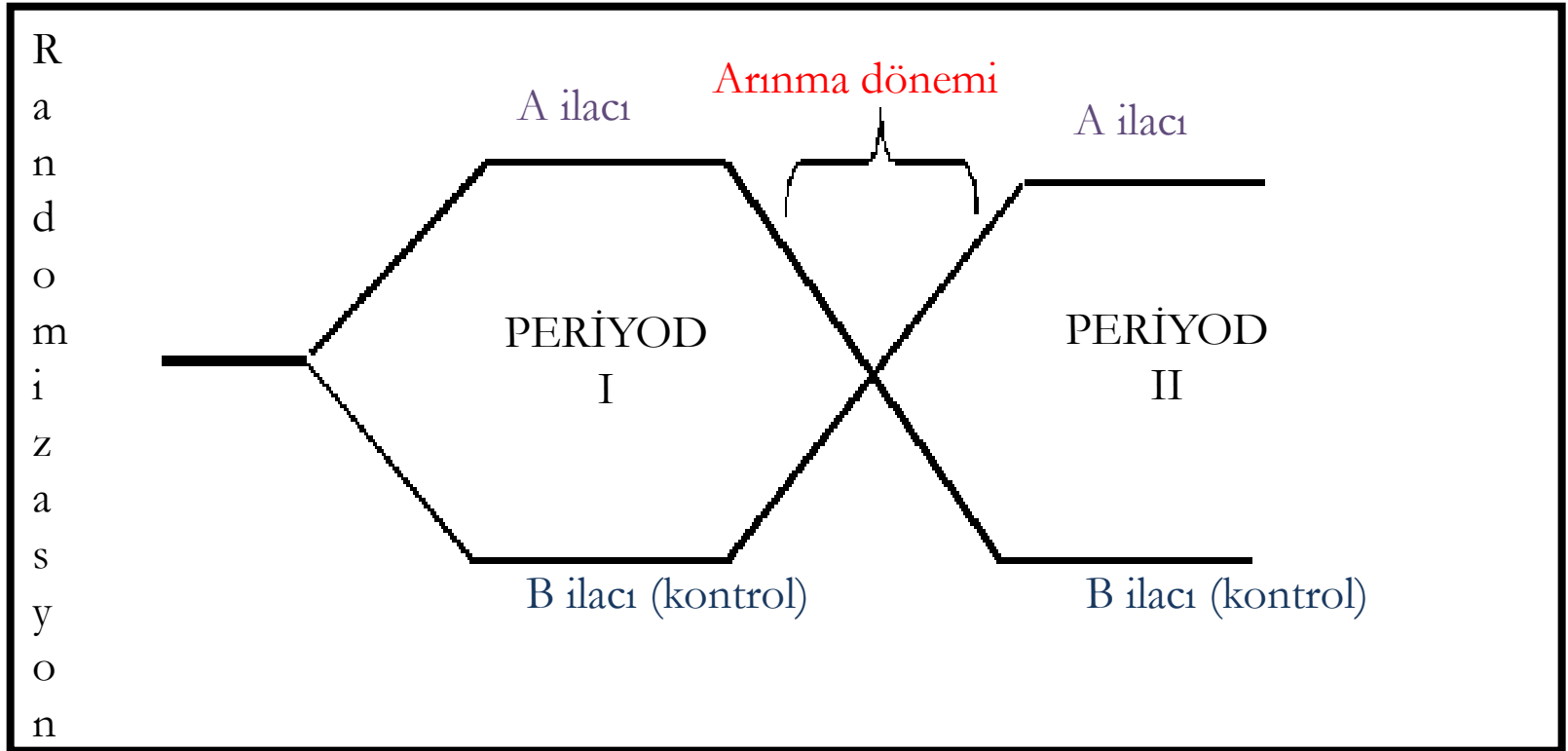
A. Paralel tasarım



A tedavisi: araştırılan ilaç

Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

B. Çapraz geçişli (cross-over) tasarım



en basit şekli, iki ardışımı (AB, BA), iki periyodlu

Klinik çalışmalarda tedavi planlanması

C. Faktoriyel tasarım

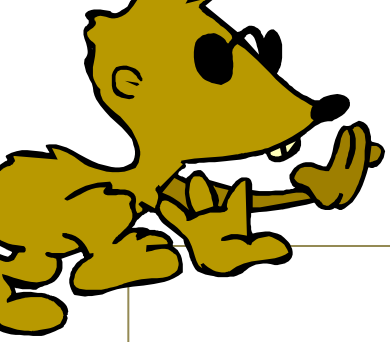
2X2 faktoriyel

	Aspirin +	Aspirin -
b karoten +	<p>Grup 1</p> <p>Aspirin+beta karoten</p>	<p>Grup 2</p> <p>Aspirin plasebo + beta karoten</p>
b karoten -	<p>Grup 3</p> <p>Aspirin+ beta karoten plasebo</p>	<p>Grup 4</p> <p>Aspirin plasebo + beta karoten plasebo</p>

Girişimsel çalışmaların tasarımında temel öğeler

MASKELEME





Maskeleye

Tek k3r: G3n3ll3 vey a raştırıcı verilen tedaviyi bilmez.

Çift k3r: G3n3ll3 ve a raştırıcı verilen tedaviyi bilmez.

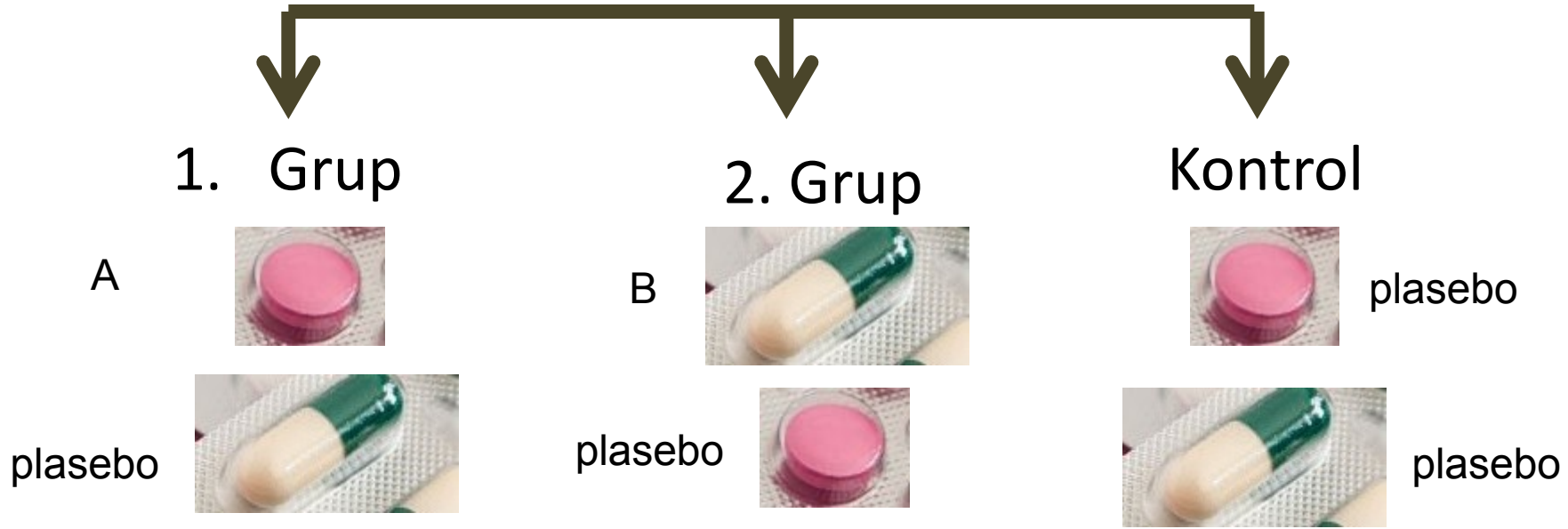
Üçlü k3r: G3n3ll3, a raştırıcı ve değerlendiren kişi verilen tedaviyi bilmez.

İç k3rleme (in-hause blinding): Çalışma ilacı, çalışma dışından bir personel tarafından uygulanır.

Çift plasebolu k3rleme (double dummy):



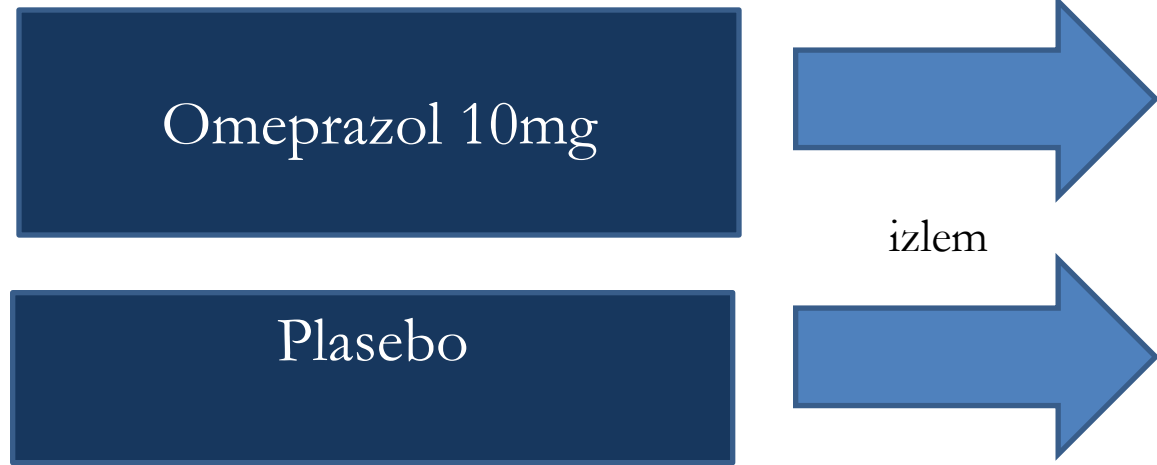
Çift plasebo



iki ilacın farmasötik şekilleri farklı ise, her iki ürünün benzeri plasebo yaptırılıp, örneğin A ilacı ile B ilacının plasebosu birlikte ve B ilacı ile A ilacının plasebosu birlikte verilmelidir (“**double dummy technique**”).

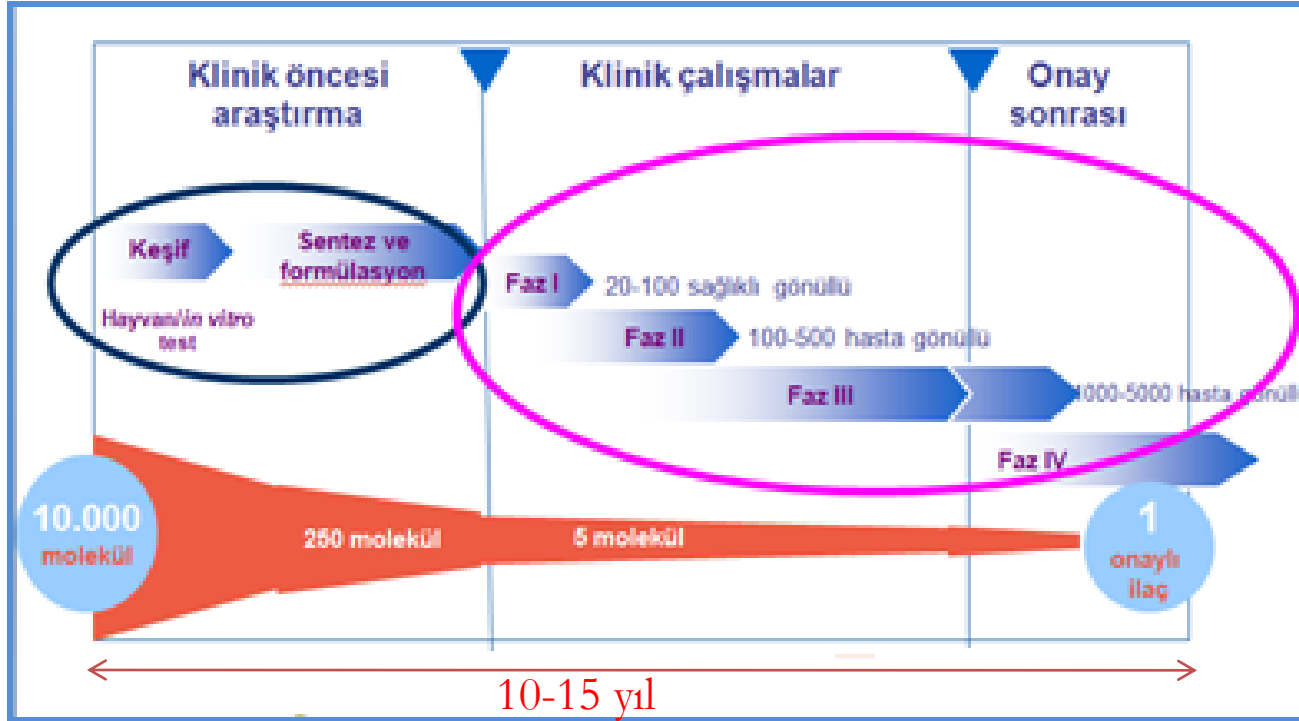
[Scand J Gastroenterol.](#) 1997 Jul;32(7):627-32.

Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice.



This study was a 6-month randomized, double-blind parallel-group placebo-controlled assessment of the efficacy and safety of continuous treatment with 10 mg omeprazole

Klinik araştırmalarda faz alışmaları



FAZ I ÇALIŞMALAR

AYİ'nin insana ilk uygulandığı dönem

AYİ: Araştırılan yeni ilaç

FAZ I ÇALIŞMALAR

Amaç;

- İnsanın ilaca karşı dayancını saptamak, MTD' yi belirlemek
- İlacın PK özelliklerini saptamak
- İstenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak
- Biyoyararlanım sonuçlarına göre en uygun formülasyonu belirlemek

PK: farmakokinetik

MTD: maksimum tolare edilebilen doz

FAZ I ÇALIŞMALAR

- açık etiketli
- kontrol grubu yok
- 20-100 sağlıklı gönüllü. Ancak.....

FAZ II ÇALIŞMALARI

- Faz IIa: Hedef hastalığı olan **kısıtlı sayıdaki hasta** üzerinde yapılan pilot **etkililik, güvenlik** araştırmalardır.

Amaç;

- Etkili doz aralığının saptanması
- Doz-yanıt ilişkisinin araştırılması
- Güvenliliğinin saptanması

Kontrollü tasarım şart değildir

FAZ II ÇALIŞMALARI

- Faz IIb: Hedef hastalığı olan hasta gruplarında **etkililik, güvenliliğin** araştırılması için yapılan **kontrollü** çalışmalardır.
- Etkililiğin mutlak olarak gösterilmesi beklenir.
- Randomize, çift-kör, kontrollü (plasebo ve/veya standart tedavi) denemeler

FAZ III ÇALIŞMALARI

- Bu faz denemeler ile AYİ' ın **etkililiği** ve **güvenliliği** daha geniş popülasyonda saptanır
- Bu çalışmalar ile AYİ' ın ruhsatlandırılması için gerekli bilgiler sağlanır.
- Çok merkezli - çok uluslu çalışmalar

FAZ III ÇALIŞMALARI

Kabul edilebilir çalışma olması için

- Kontrol grubu (plasebo veya standart tedavi)
- Maskeleyme
- Randomizasyon
- Örneklem büyüklüğünün istatistiksel olarak uygun olması

gerekir.

FAZ IV ÇALIŞMALARI



Ruhsatlı ilaç ile yapılan klinik araştırmalardır

FAZ IV ÇALIŞMALARI

- etkililiğinin çok daha fazla hasta üzerinde gösterilmesi
- ruhsatlandırma öncesi yapılan çalışmalar ile saptanamayan ve nadir görülen yan etkilerin ortaya çıkarılması;
- piyasada bulunan diğer ilaçlar ile karşılaştırılması;
- maliyet/etkililik analizlerinin yapılması.

Ruhsatlı ilaçlar ile yapılan;

- yeni bir endikasyon araştırması,
- farklı doz araştırması,
- yeni bir hasta popülasyonunda araştırma ve
- yeni farmasötik şekil araştırması

çalışmaları FAZ III (bazen FAZ II) çalışmalar olarak değerlendirilir.

Girişim +

Girişim -

Sağlık araştırmaları

Girişimsel/deneysel
çalışmalar

Gözlemsel
çalışmalar

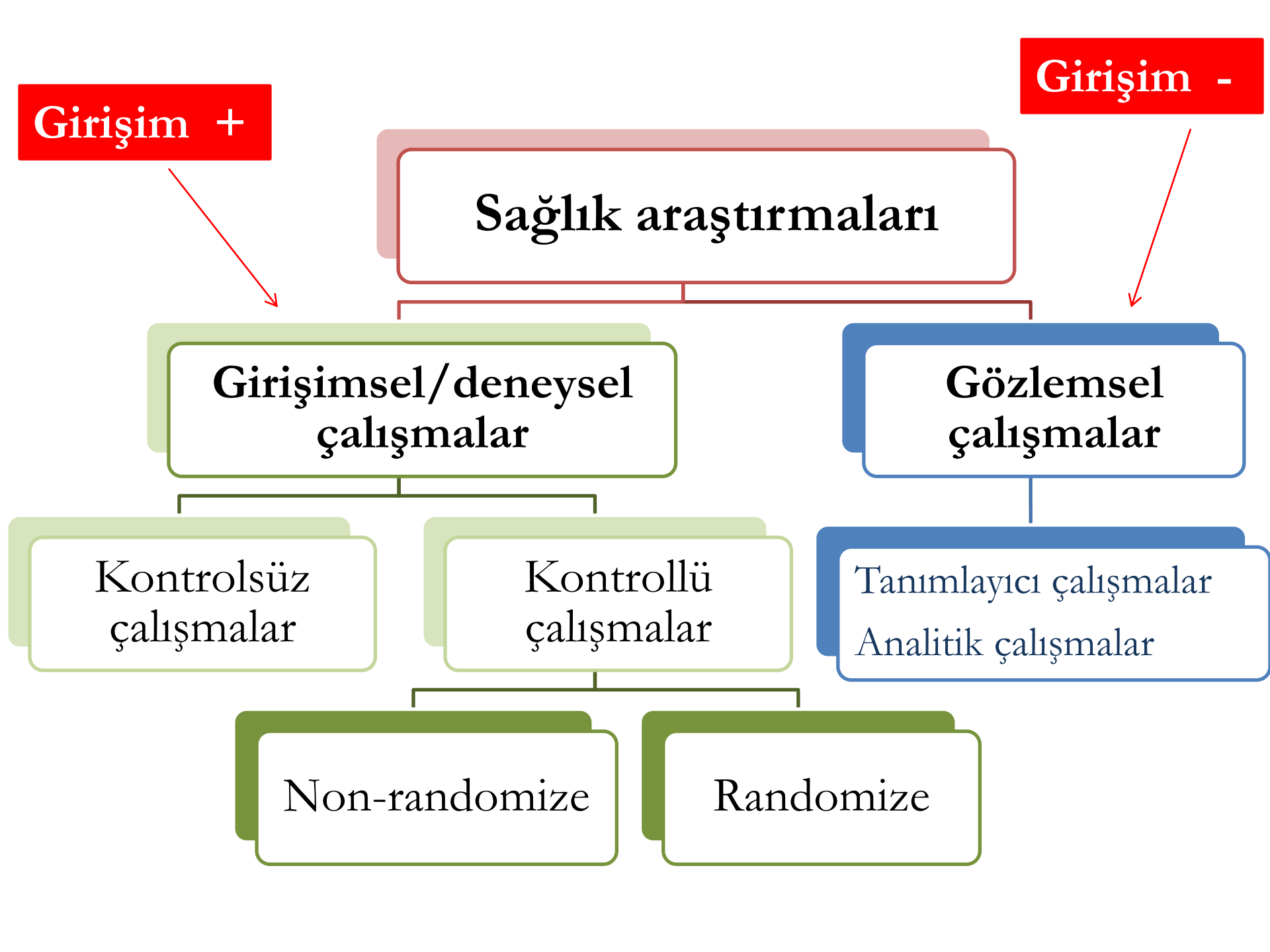
Kontrolsüz
çalışmalar

Kontrollü
çalışmalar

Tanımlayıcı çalışmalar
Analitik çalışmalar

Non-randomize

Randomize



Gözlemsel çalışmalar

Karşılaştırma
grubu ???



Tanımlayıcı
çalışmalar

Olgu
raporları

Olgu serileri

Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet*. 1961; 2: 1146–1147

Oral contraceptive use was first associated with thrombosis in 1961, with a report of pulmonary embolism in a nurse, who had just begun taking an oral contraceptive containing 100 µg mestranol for the treatment of endometriosis

Çalışma tasarımı

Gözlemsel çalışmalar

Analitik çalışmalar

Kohort
(insidans,
longitudinal)

Olgu-kontrol

Kesitsel
(prevalans)

A. Kohort alışmalar



bir risk etkeninin varlığında bir hastalığın ortaya çıkması izlenir.

A. Kohort çalışmaları

Çalışmanın yönü

Hastalık +

Etken +

Sağlıklı

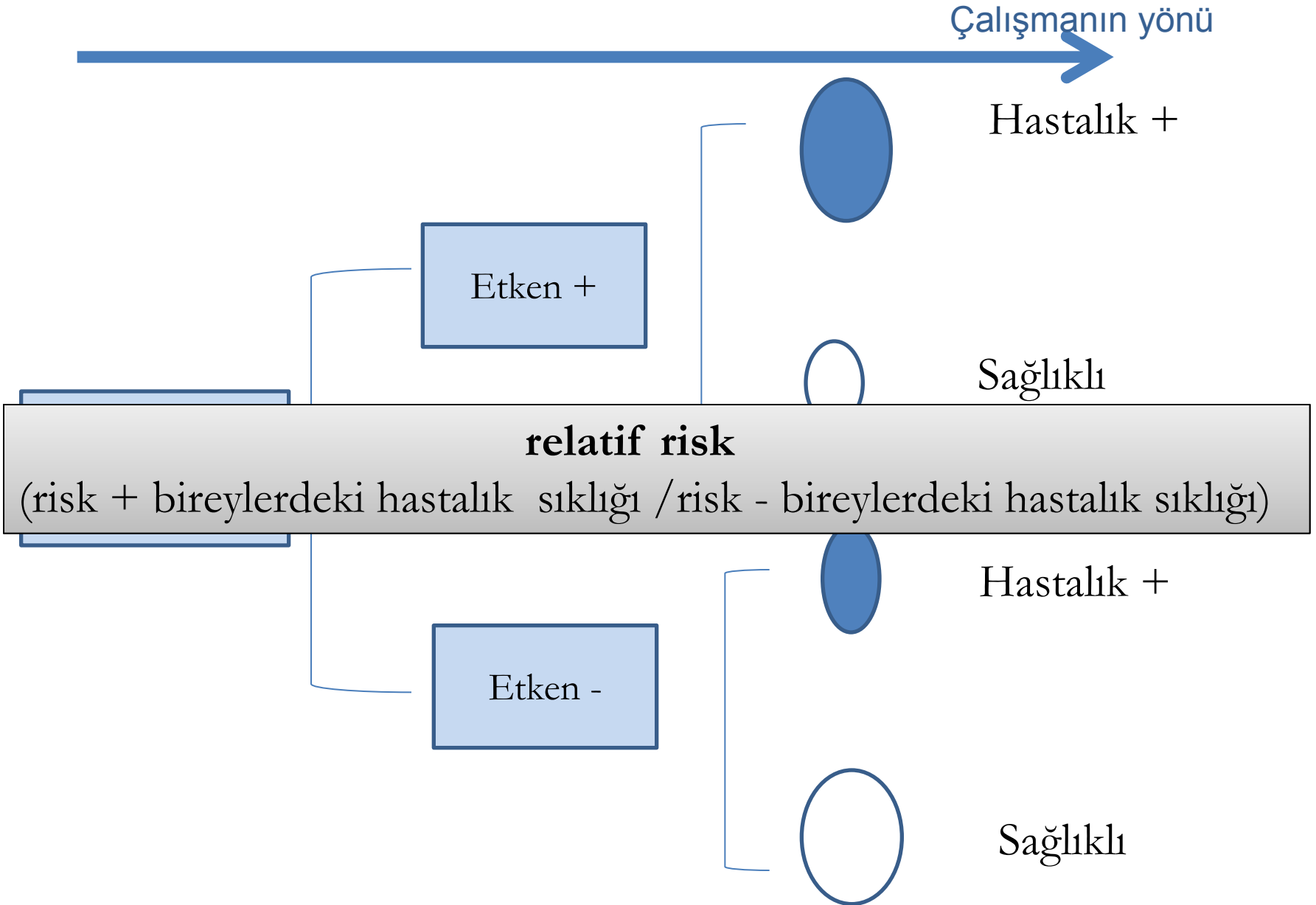
relatif risk

$(\text{risk + bireylerdeki hastalık sıklığı} / \text{risk - bireylerdeki hastalık sıklığı})$

Hastalık +

Etken -

Sağlıklı



Gözlemsel çalışmalar

A. Kohort çalışmalar

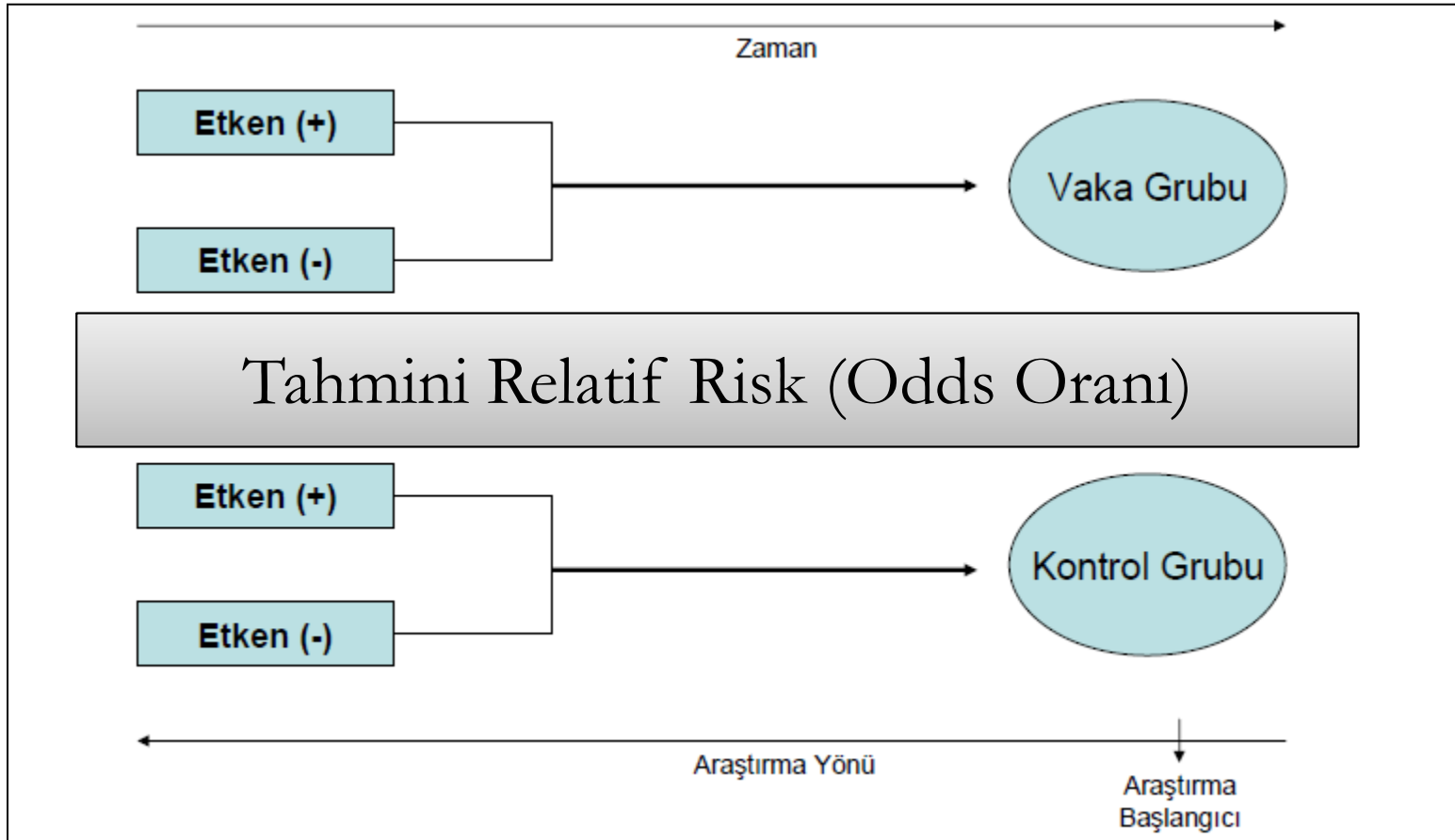
- ❑ Neden-sonuç ilişkisini belirlemede en güvenilir
- ❑ Gruplardaki bireyler ileriye dönük olarak izlendiklerinden yanlış bilgi alma gibi hafıza faktörünün etkisi en az düzeyde kalmaktadır.
- ❑ Özellikle latent dönemi kısa ve insidansı yüksek olan sağlık problemlerinin etiyolojilerinin araştırılması için en uygun yöntemdir.

Ancak;

- ❑ Zaman, maliyet ve personel açısından pahalı
- ❑ Kohortta meydana gelen değişiklikler (göç, araştırmayı terk, vb.)

Gözlemsel çalışma tasarımları

B. Olgu-Kontrol

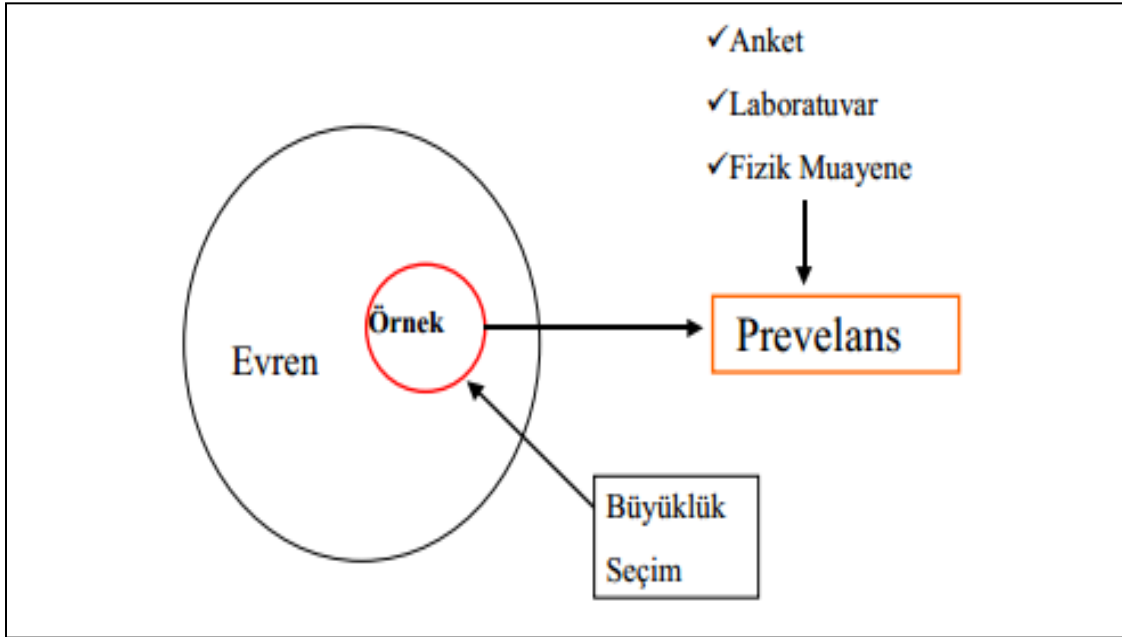


B. Olgu-Kontrol

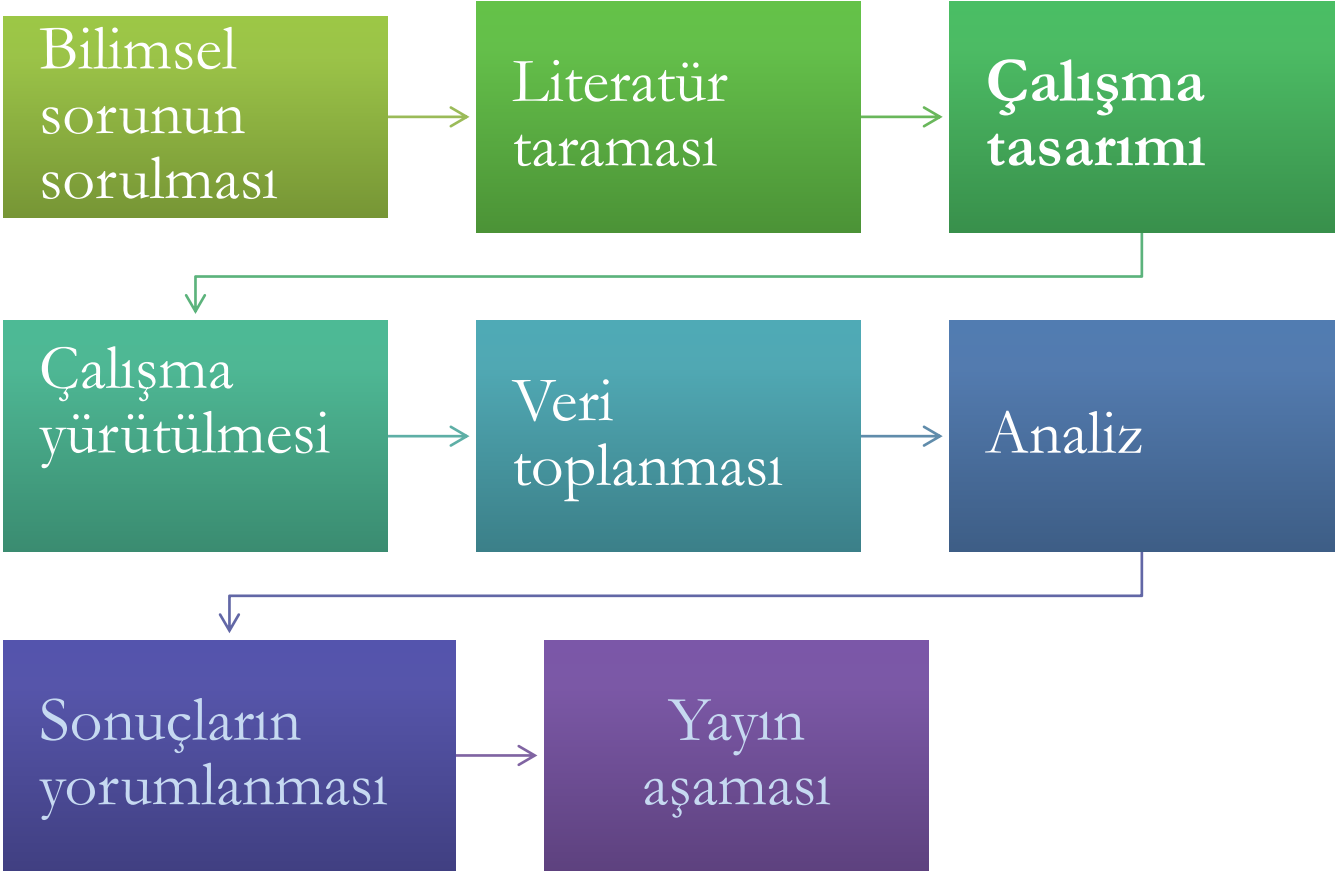
- ❑ Zaman ve maliyet açısından ucuz, uygulanması kolay araştırmalardır.
- ❑ Ancak; kontrol seçiminin doğru yapılması zordur
- ❑ Geriye dönük olarak yapıldığı için kayıtlardaki bilgilerin eksikliği, kişilerin geçmişe dönük yanlış bilgi vermeleri veya istenilen bilgileri hatırlamama, hastalık tanılarının farklı kriterlere göre konması, yüksek bulunmaktadır.

Gözlemsel çalışma tasarımları

C. Kesitsel çalışmalar



ARAŞTIRMANIN PLANLANMASI



anKARA

